

DERWENT- 2002-011886

ACC-NO:

DERWENT- 200202

WEEK:

COPYRIGHT 2007 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: New non-solvated crystalline form of fluorinated
estratriene-diol derivative, useful as antiestrogen e.g.
for treating breast or endometrial cancer, chemotherapy-
induced alopecia, endometriosis or anovulatory infertility

INVENTOR: BECKMANN, W; KROLL, J ; VETTEL, S ; WINTER, G

PATENT-ASSIGNEE: SCHERING AG [SCHD]

PRIORITY-DATA: 2000DE-1011883 (March 7, 2000)

PATENT-FAMILY:

| PUB-NO | PUB-DATE | LANGUAGE | PAGES | MAIN-IPC |
|--------------------|---------------------|----------|-------|-------------|
| DE <u>10011883</u> | A1 October 11, 2001 | N/A | 007 | C07J 001/00 |

APPLICATION-DATA:

| PUB-NO | APPL-DESCRIPTOR | APPL-NO | APPL-DATE |
|---------------|-----------------|----------------|---------------|
| DE 10011883A1 | N/A | 2000DE-1011883 | March 7, 2000 |

INT-CL (IPC): A61K009/14, A61K031/565 , C07J001/00

ABSTRACTED-PUB-NO: DE 10011883A

BASIC-ABSTRACT:

NOVELTY - A new non-solvated crystalline form (A) of 11 beta -fluoro-
7 alpha - (5- (N-methyl-N- (7,7,8,8,9,9,10,10,10-nonafluorodecyl)-
amino)-penty- 1)-estra-1,3,5(10)-triene-3,17 beta -diol (I) has
melting point 141 plus or minus 2 deg. C. (by differential
thermographic analysis).

DETAILED DESCRIPTION - A new non-solvated crystalline form (A) of 11 beta -fluoro-7 alpha -(5-(N-methyl-N-(7,7,8,8,9,9,10,10,10-nonafluorodecyl)-amino)-pentyl)-estra-1,3,5(10)-triene-3,17 beta -diol of formula (I) has melting point 141 plus or minus 2 deg. C (by differential thermographic analysis).

INDEPENDENT CLAIMS are included for the preparation (crystallization) of (A).

ACTIVITY - Cytostatic; gynecological; antiinfertility; antialopecia; antifertility.

MECHANISM OF ACTION - Antiestrogen.

USE - (A) is an antiestrogen for use in the same applications as the known amorphous form of (I) (see WO9808470), it is useful in the treatment of:

- (1) estrogen-dependent diseases such as breast cancer, endometrial cancer, prostate hyperplasia, anovulatory infertility or melanoma;
- (2) as a component of estrogen/antiestrogen combinations for selective estrogen therapy in peri- or post-menopausal women;
- (3) as a component of antigestagen/antiestrogen combinations for treating hormone-dependent tumors;
- (4) for treating male hair loss, diffuse alopecia, chemotherapy-induced alopecia or hirsutism;
- (5) for treating endometriosis; and
- (6) for male and female fertility control.

ADVANTAGE - The completely crystalline solid (A) has a well defined structure and is thermodynamically more stable than the known form of (I) (a white amorphous foam containing variable amount of nanocrystalline components; see WO9808470). (A) is easily handled and isolated (even on a kg scale), and readily incorporated in pharmaceutical formulations.

CHOSEN- Dwg.0/4
DRAWING:

TITLE- NEW NON SOLVATION CRYSTAL FORM FLUORINATED OESTRATRIENE
TERMS: DIOL DERIVATIVE USEFUL TREAT BREAST CANCER
CHEMOTHERAPEUTIC INDUCE ALOPECIA INFERTILITY

DERWENT-CLASS: B01

CPI-CODES: B01-A02; B12-M11H; B14-D01B; B14-D02A; B14-H01; B14-N07A;
B14-N14; B14-N17; B14-P01; B14-P02; B14-R02;

CHEMICAL- Chemical Indexing M2 *01* Fragmentation Code M720 M904
CODES: M905 N163 N200 P519 P612 P621 P622 P633 P731 P930 P943
Q431 R032 Specific Compounds A5T58K A5T58T A5T58P

Chemical Indexing M6 *02* Fragmentation Code M905 P519
P612 P621 P622 P633 P731 P930 P943 Q431 R032 R111 R112
R502 R535

SECONDARY-ACC-NO:

CPI Secondary Accession Numbers: C2002-003133



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

12 **Offenlegungsschrift**
10 **DE 100 11 883 A 1**

51 Int. Cl. 7:
C 07 J 1/00
A 61 K 31/565
A 61 K 9/14

21 Aktenzeichen: 100 11 883.6
22 Anmeldetag: 7. 3. 2000
43 Offenlegungstag: 11. 10. 2001

DE 100 11 883 A 1

71 Anmelder:
Schering AG, 13353 Berlin, DE

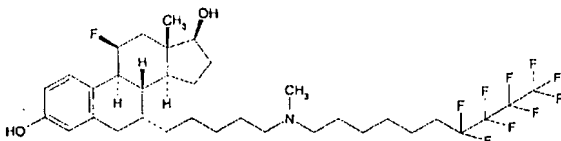
72 Erfinder:
Winter, Gabriele, Dr., 16567 Schönfließ, DE; Kroll,
Jorg, Dr., 12157 Berlin, DE; Vettel, Stephan, Dr.,
12247 Berlin, DE; Beckmann, Wolfgang, Dr., 13465
Berlin, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 17 β -Fluor-7 α -(5-[methyl(7,7,8,8,9,9,10,10,10-nonafluordecyl)amino]pentyl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol als kristallines Ansoivat

57 Die vorliegende Erfindung beschreibt kristallines 11 β -Fluor-7 α -(5-[methyl(7,7,8,8,9,9,10,10,10-nonafluordecyl)amino]pentyl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol(Verbindung I) in Form des Ansoivats.

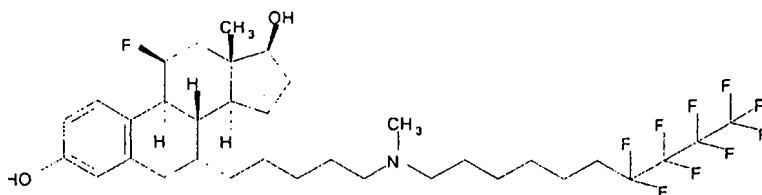


Die Herstellung des kristallinen Ansoivats der Verbindung I gelingt durch Ausrühren der Verbindung I, insbesondere aus Ethanol oder durch Verdrängungskristallisation aus einem Lösungsmittel wie Ethanol mit Wasser. Zur Kristallisation können Saatkristalle der Verbindung aus einem vorangegangenen Kristallisationsansatz zugesetzt werden.

Mit der Kristallisation ist eine Aufreinigung der Verbindung I verbunden. Die kristalline Form der Verbindung I kann analog wie die amorphe Form zu pharmazeutischen Präparaten verarbeitet werden, die zur Therapie estrogen-abhängiger Krankheiten (z. B. Mammacarcinom) verwendet werden können.

DE 100 11 883 A 1

[0001] Die Erfindung betrifft eine kristalline Modifikation der Verbindung 11 β -Fluor-7 α -(5-[methyl(7,7,8,8,9,9,10,10,10-nonafluordecyl)amino]pentyl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (Formel I).



[0002] Verbindung I ist beschrieben in der Internationalen Patentanmeldung WO 98/08470 als Antiestrogen, das u. a. zur Tumorthherapie geeignet ist. Verbindung I kann nach dem in der Patentanmeldung WO 98/08470 beschriebenen Verfahren hergestellt werden. Dieses Verfahren liefert die Verbindung I als weißen Schaum. Dieser entsteht bei der Gewinnung der Verbindung I aus einer Vielzahl von organischen Lösemittel und Lösemittelgemischen (z. B. Ethylacetat, Tetrahydrofuran, Ethylacetat/n-Hexan, Ethanol/Cyclohexan, Methanol/Dichlormethan), auch wenn die Verbindung I zuvor durch Chromatographie gereinigt wurde.

[0003] Dieser Schaum ist amorph und er kann wechselnde Anteile an nanokristallinen Bestandteilen enthalten. Die schaumartige Konsistenz der gemäß WO 98/08470 hergestellten Verbindung I erschwert sämtliche Stufen der Herstellung, insbesondere der Isolierung und Trocknung des Wirkstoffs. So kann z. B. durch Trocknung das im Schaum enthaltene Restlösemittel nur unzureichend entfernt werden. Da es sich bei der Feststoffgewinnung nach dem Stand der Technik um eine Einengung ohne Kristallisation handelt, ergibt sich naturgemäß auch keine Aufreinigung. Zudem wird durch die schaumartige Konsistenz die Handhabung der Verbindung I in allen weiteren Stufen ihrer Überführung in ein pharmazeutisches Präparat erschwert.

[0004] Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es deshalb, eine vollständig kristalline Festkörperform von Verbindung I und ein Verfahren zu deren Herstellung zur Verfügung zu stellen. Die nach dem zu schaffenden Verfahren hergestellte Verbindung I soll, auch in größeren Mengen (mindestens im kg-Bereich), gut handhabbar sein.

[0005] Es wurde nunmehr gefunden, daß die Kristallisation von Verbindung I aus dem Lösungsmittel Ethanol und aus dem Lösungsmittelgemisch Ethanol/Diethylether gelingt. Dabei wird eine vollständig kristalline Phase erhalten. Diese Phase bleibt auch beim Trocknen erhalten.

[0006] Aufgrund seiner vollständig kristallinen Form liegt der Festkörper nicht nur in einer gegenüber der amorphen, Anteile nanokristallinen Materials aufweisenden Form, wohl definierten, sondern auch in einer thermodynamisch wesentlich stabileren Form vor.

[0007] Das Verfahren ist auch dadurch gekennzeichnet, daß es bei der Kristallisation zu einer Aufreinigung kommt.

[0008] Die Kristallisation der Verbindung I kann auch durch Ausrühren des amorphen Schaums in einem Wasser/Ethanol-Gemisch vorgenommen werden.

[0009] Eine weitere Variante des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht in einer Verdrängungskristallisation der Verbindung I aus einer Lösung in einem Alkohol, z. B. Ethanol, durch den Zusatz von Wasser als Verdrängungsmittel. Diese Kristallisation läuft teilweise über eine ölige Zwischenphase ab.

[0010] Diese Methode der Verdrängungskristallisation ist insbesondere auch zur Gewinnung der kristallinen Form der Verbindung I in größeren Mengen in einem Ansatz (mindestens kg-Bereich) geeignet.

[0011] Eine bevorzugte Variante des Verfahrens sieht den Zusatz von Saatkristallen der kristallinen Modifikation der Verbindung I im leicht unterschättigten oder im leicht übersättigten Bereich vor. Dazu wird kristalline Saat der Verbindung I zugesetzt. Dabei wird die Menge der Saat nur durch die Prozessparameter wie der Zugabegeschwindigkeit des Antisolvents bestimmt und unterliegt keinen prinzipiellen Einschränkungen, weder nach unten noch nach oben. Die Saat wird bevorzugt als Anschlammung in einer Mischung aus Wasser/Ethanol zugegeben. Gemäß einer Ausführungsform werden bis zu 2% Saatkristalle bezogen auf gelöstes 11 β -Fluor-7 α -(5-[methyl(7,7,8,8,9,9,10,10,10-nonafluordecyl)amino]pentyl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol zugesetzt. Bei der Kristallisation nach den erfindungsgemäßen beschriebenen Verfahren entsteht eine leicht rührbare Suspension der kristallinen Form der Verbindung I, die sich leicht isolieren und trocknen und auch in allen weiteren Stufen ihrer Überführung in ein pharmazeutisches Präparat gut handhaben läßt.

[0012] Diese einheitliche, reproduzierbar erhältliche Kristallmodifikation des pharmazeutischen Wirkstoffs 11 β -Fluor-7 α -(5-[methyl(7,7,8,8,9,9,10,10,10-nonafluordecyl)amino]pentyl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol bietet für die Entwicklung eines validierten Herstellverfahrens, für die Qualitätskontrolle, für die behördliche Zulassung und für die galenische Zubereitung der pharmazeutischen Präparate erhebliche Vorteile.

[0013] Die beschriebene Festkörperform ist die einzige bislang bekannte und reproduzierbar herstellbare kristalline Modifikation der Verbindung I. Daß die Verbindung I in kristalliner Form überhaupt erhalten werden konnte, ist überraschend, da deren Kristallisationsneigung aufgrund der langen (und lipophilen) Seitenkette am Kohlenstoffatom 7 und damit verbundenen ungünstigen Packungseffekten im Falle einer kristallinen Anordnung nicht zu erwarten war.

[0014] Diese kristalline Form eignet sich zur galenischen Verarbeitung nach an sich bekannten Verfahren zu Tabletten, Dragees, Gelkapseln, Granulaten, Suppositorien, Implantaten, injizierbaren sterilen wäßrigen und öligen Lösungen, in intraputerinen Systemen oder intravaginalen Freisetzungssystemen.

[0015] Die kristalline Form der Verbindung I läßt sich für alle bereits in der Internationalen Patentanmeldung Nr. WO 98/08470 erwähnten Indikationen sowie in allen anderen Antiestrogenen offenstehenden Indikationen einsetzen.

wie Therapie von estrogen-abhängigen Erkrankungen, zum Beispiel Mammacarcinom (second-line Therapie des Tamoxifen-resistenten Mammacarcinoms; zur adjuvanten Behandlung des Mammacarcinoms anstelle von Tamoxifen), Endometriumcarcinom, Prostatahyperplasie, anovulatorische Infertilität und Melanom.

[0016] Die kristalline Form der Verbindung I kann außerdem als Komponente in den in der EP 346 014 B1 beschriebenen Produkten verwendet werden, die ein Estrogen und ein reines Antiestrogen enthalten, und zwar zur gleichzeitigen, sequentiellen oder getrennten Verwendung für die selektive Estrogentherapie peri- oder postmenopausaler Frauen.

[0017] Die Verbindung I kann außerdem gemeinsam mit Antiestrogenen (kompetitiven Progesteronantagonisten) zur Behandlung hormonabhängiger Tumoren verwendet werden (EP 310 542 A).

[0018] Weitere Indikationen, in denen die Verbindung I zum Einsatz kommen kann, ist der männliche Haarausfall, eine diffuse Alopecie, eine durch eine Chemotherapie hervorgerufene Alopecie sowie Hirsutismus (Hye-Sun Oh und Robert C. Smart, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93 (1996) 12525-12530).

[0019] Außerdem können die Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Herstellung von Medikamenten zur Behandlung der Endometriose und von Endometrialkarzinomen verwendet werden.

[0020] Ferner kann man die Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen für die männliche und weibliche Fertilitätskontrolle einsetzen (männliche Fertilitätskontrolle: DE-A 195 10 862.0).

[0021] Die beschriebene, kristalline Modifikation der Verbindung I ist ein Ansoivat. Sie wurde mit Röntgenpulverdiffraktometrie und thermanalytischen Verfahren (z. B. Differenzthermoanalyse in Kombination mit Thermogravimetrie) charakterisiert. IR-spektroskopische Untersuchungen zeigten keine klaren Unterschiede zwischen dem amorphen Material und dem kristallinen Ansoivat.

[0022] Die Röntgenpulverdiagramme wurden mit Germanium-monochromatisierter CuK α 1-Strahlung ($\lambda = 1,540598 \text{ \AA}$) aufgenommen. Die Messung erfolgte mit einem linearen ortsempfindlichen Detektor, der eine Winkelauflösung von $0,08^\circ$ besitzt.

[0023] Abb. 1 zeigt das Röntgenpulverdiffraktogramm des Ansoivats.

[0024] In Tabelle 1 sind die D-Werte und relativen Intensitäten der stärksten Reflexe zusammengestellt. Die Intensitäten können aufgrund von Textureffekten variieren.

[0025] Die Differenzthermoanalyse-Messung (DTA) mit einer Heizrate von 5 K/min ergaben eine Schmelzpunkt von $141^\circ\text{C} \pm 2\text{K}$ (Onset-Temperatur der Schmelzendotherme) für das Ansoivat. Die dazu simultan durchgeführte thermogravimetrische Messung (TG) zeigt einen Masseverlust kleiner als 0.2% im Bereich unterhalb 60°C , der auf die Abgabe von ungebundenen, an der Oberfläche adsorbierten Wasser zurückzuführen ist.

[0026] Abb. 3 zeigt das DTA/TG-Thermogramm des Ansoivats.

[0027] Zum Vergleich sind das Röntgenpulverdiffraktogramm (Abb. 2) und das DTA/TG-Thermogramm (Abb. 4) des Schaums, der nach dem Stand der Technik durch das in der Internationalen Patentanmeldung Nr. WO 98/08470 beschriebenen Verfahren hergestellt wurde, dargestellt.

[0028] Die folgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung:

Beispiel 1

[0029] 0.97 g 11 β -Fluor-7 α -{5-[methyl(7,7,8,8,9,9,10,10,10-nonafluordecyl)amino]pentyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (in seiner amorphen Form; hergestellt gemäß Beispiel 14, WO 98108470) werden in 5.2 ml Ethanol bei 60°C gelöst. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und die entstehende Suspension 3d nachgerührt. Es bildet sich vollständig kristallines Material.

Beispiel 2

[0030] 300 mg 11 β -Fluor-7 α -{5-[methyl(7,7,8,8,9,9,10,10,10-nonafluordecyl)amino]pentyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol werden in 2 ml Ethanol gelöst. 10 ml Wasser werden auf 40°C erwärmt. Dem Wasser wird kristalline Saat der Verbindung I zugesetzt. Anschließend wird die ethanolische Lösung unter Rühren in 100 μl Schritten zugetropft. Der Ansatz wird über 24 h nachgerührt. Bereits nach 2 h bildet sich vollständig kristallines Material.

Beispiel 3

[0031] 301 mg 11 β -Fluor-7 α -{5-[methyl(7,7,8,8,9,9,10,10,10-nonafluordecyl)amino]pentyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol werden in 2 ml Ethanol bei 40°C gelöst und es werden 5.3 ml Wasser über eine Zeit von ca. 1 h langsam zugegeben. Der Ansatz wird mindestens 2 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Es bildet sich vollständig kristallines Material.

Beispiel 4

[0032] 1.807 kg nach Stand der Technik (WO 98/08470) hergestelltes, gereinigtes 11 β -Fluor-7 α -{5-[methyl(7,7,8,8,9,9,10,10,10-nonafluordecyl)amino]pentyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol werden in 25,3 l Ethanol gelöst und innerhalb von 4 Stunden bei 20°C mit 30,7 l Wasser (mikrofiltriert) versetzt. Nach einer Nachrührzeit von 8 Stunden sowie Aufarbeitung durch Filtrieren und Trocknen werden 1,16 kg reines, kristallines 11 β -Fluor-7 α -{5-[methyl(7,7,8,8,9,9,10,10,10-nonafluordecyl)amino]pentyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol isoliert.

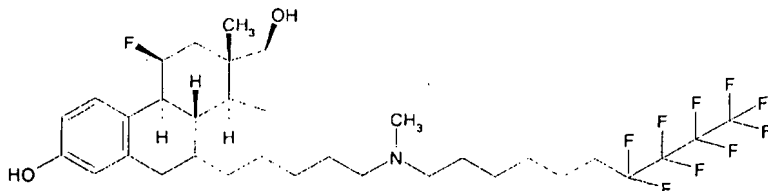
Tabelle 1

Röntgenpulverdiffraktometriedaten des kristallinen AnsoLVats der Verbindung I-D-Werte und relative Intensitäten

| D | I/I _{max} · 100 | D | I/I _{max} · 100 |
|-------|--------------------------|------|--------------------------|
| 11.74 | 65 | 5.16 | 28 |
| 10.35 | 60 | 4.93 | 23 |
| 8.78 | 24 | 4.87 | 38 |
| 8.21 | 22 | 4.67 | 13 |
| 7.37 | 13 | 4.63 | 18 |
| 7.02 | 29 | 4.41 | 43 |
| 6.72 | 59 | 4.36 | 33 |
| 6.47 | 100 | 4.24 | 18 |
| 6.13 | 21 | 4.11 | 23 |
| 5.83 | 48 | 4.05 | 14 |
| 5.55 | 23 | 3.82 | 18 |
| 5.24 | 91 | 3.63 | 15 |

Patentansprüche

1. Kristallines 11 β -Fluor-7 α -(5-[methyl(7,7,8,8,9,9,10,10,10-nonafluordecyl)amino]pentyl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol der Formel I



I

in Form des AnsoLVats vom Schmelzpunkt 141°C \pm 2 K (DTA)

2. Verfahren zur Kristallisation von 11 β -Fluor-7 α -(5-[methyl(7,7,8,8,9,9,10,10,10-nonafluordecyl)amino]pentyl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man amorphes 11 β -Fluor-7 α -(5-[methyl(7,7,8,8,9,9,10,10,10-nonafluordecyl)amino]pentyl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol in dem Lösungsmittel Ethanol ausrührt.

3. Verfahren zur Kristallisation von 11 β -Fluor-7 α -(5-[methyl(7,7,8,8,9,9,10,10,10-nonafluordecyl)amino]pentyl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man in Ethanol gelöstes 11 β -Fluor-7 α -(5-[methyl(7,7,8,8,9,9,10,10,10-nonafluordecyl)amino]pentyl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol aus der Lösung durch Zusatz von Wasser verdrängt.

4. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man der Lösung von 11 β -Fluor-7 α -(5-[methyl(7,7,8,8,9,9,10,10,10-nonafluordecyl)amino]pentyl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol Saatkristalle deren kristallinen Form zusetzt.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß bis zu 2% Saatkristalle bezogen auf gelöstes 11 β -Fluor-7 α -(5-[methyl(7,7,8,8,9,9,10,10,10-nonafluordecyl)amino]pentyl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol zugesetzt werden.

6. Pharmazeutische Präparate, dadurch gekennzeichnet, daß sie die kristalline Form von 11 β -Fluor-7 α -(5-[methyl(7,7,8,8,9,9,10,10,10-nonafluordecyl)amino]pentyl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol gemäß Anspruch 1 sowie einen pharmazeutisch verträglichen Träger enthalten.

7. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Präparate gemäß Anspruch 6 enthaltend den Schritt der galenischen Verarbeitung der kristallinen Form von 11 β -Fluor-7 α -(5-[methyl(7,7,8,8,9,9,10,10,10-nonafluordecyl)amino]pentyl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol gemäß Anspruch 1 mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger.

8. Verwendung der kristallinen Form von 11 β -Fluor-7 α -(5-[methyl(7,7,8,8,9,9,10,10,10-nonafluordecyl)amino]pentyl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol gemäß Anspruch 1.

DE 100 11 883 A 1

no]pentyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln.

Hierzu 2 Seite(n) Zeichnungen

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -

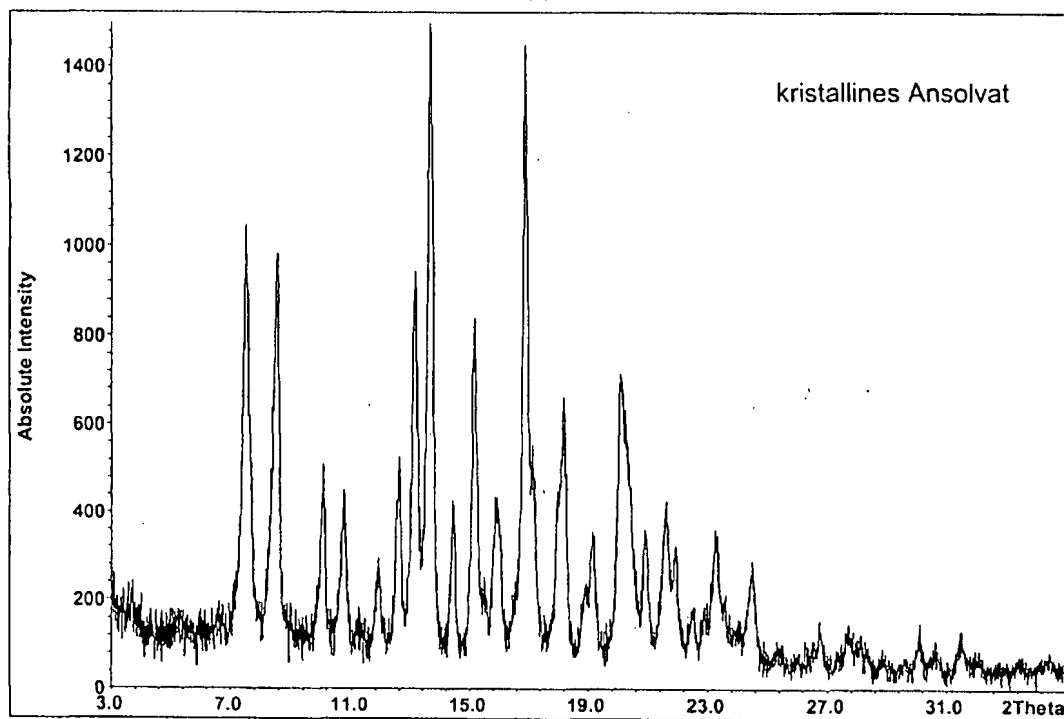
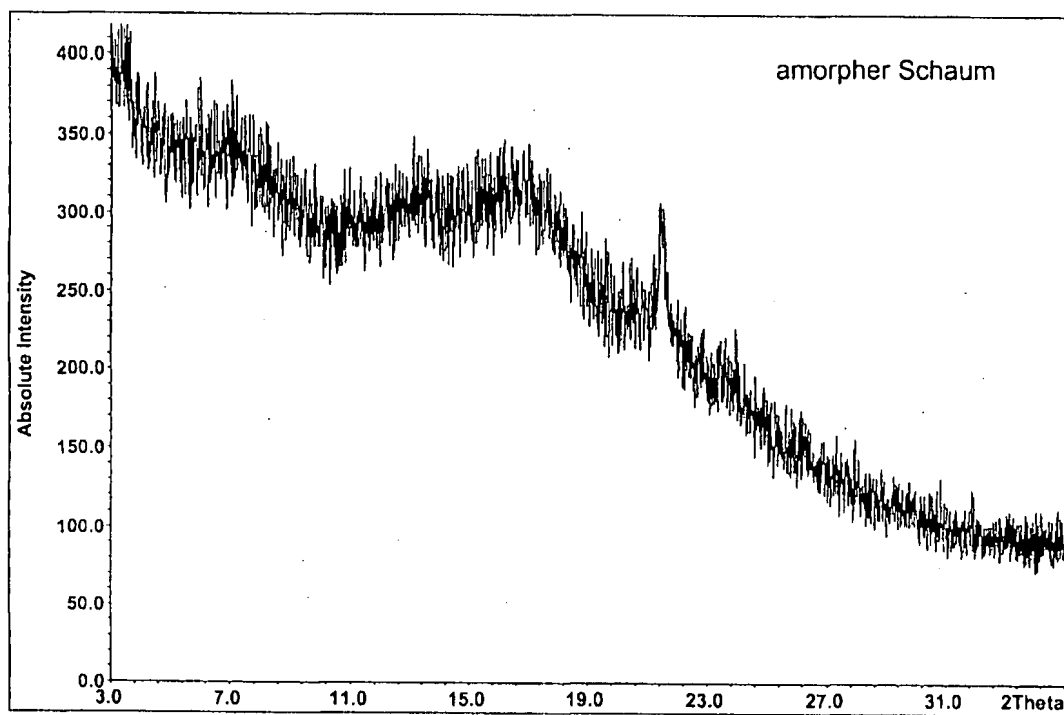


Abbildung 1: Röntgenpulverdiffraktogramm des kristallinen Ansovates

Abbildung 2: Röntgenpulverdiffraktogramm des amorphen Schaumes
(Stand der Technik)

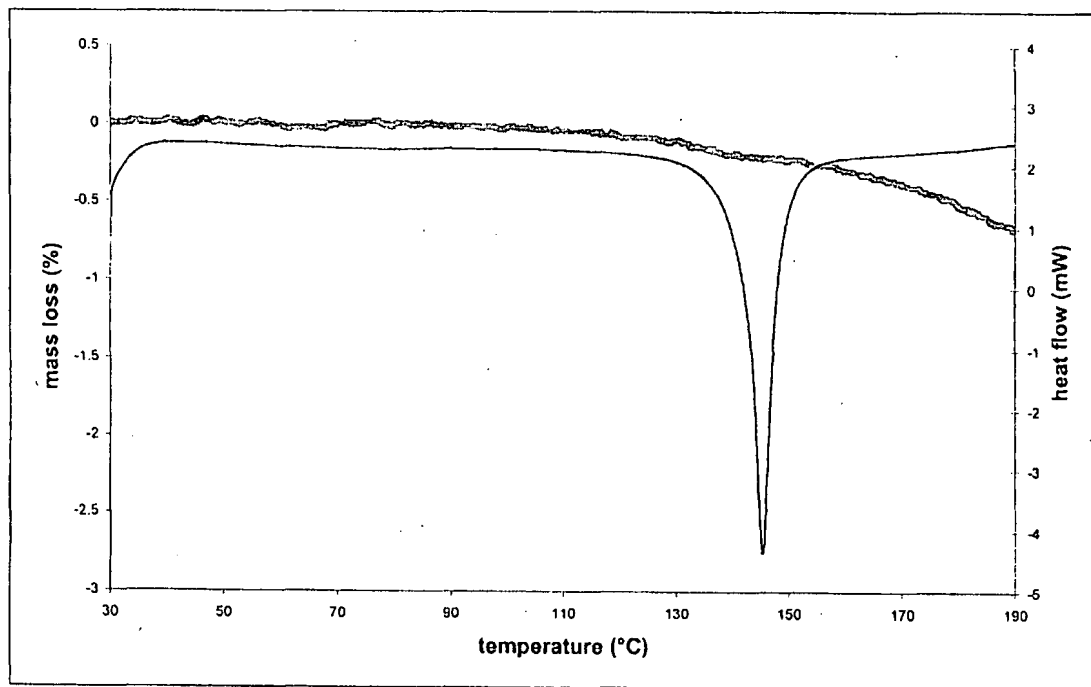


Abbildung 3: DTA/TG Thermogramm des kristallinen Ansoletes

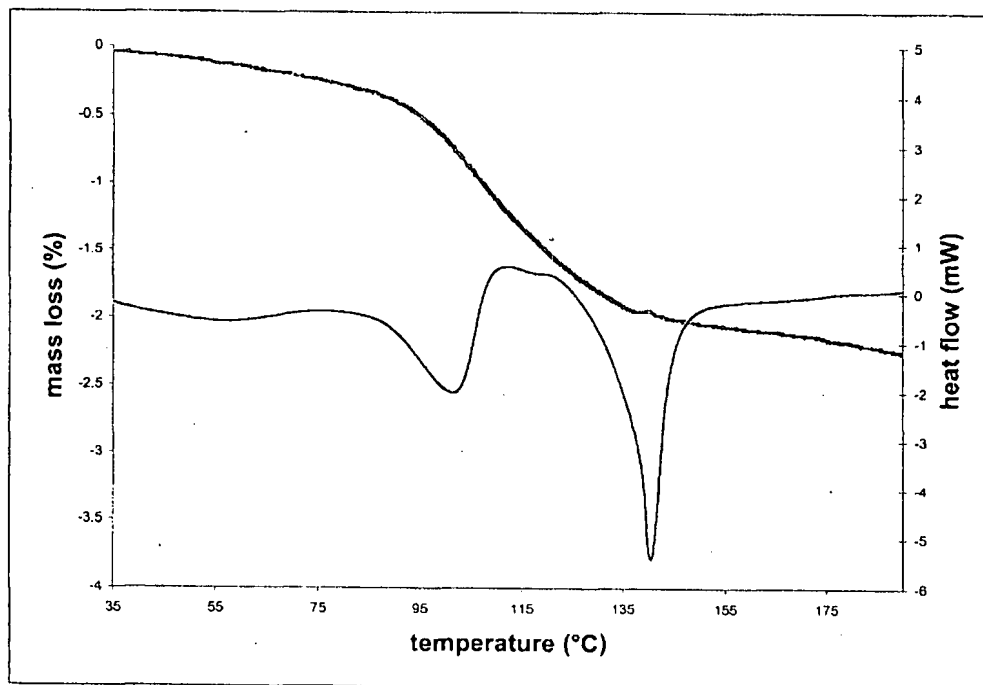


Abbildung 4: DTA/TG Thermogramm des amorphen Schaumes (Stand der Technik)